Aus der Klinik für Hals- Nasen- und Ohrenkrankheiten
der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. D. Plester

TIEREXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNGEN ZUR ANWENDUNG DES GEWEBEKLEBERS HISTOACRYL BEI TYMPANOPLASTISCHEN EINGRIFFEN

INAUGURAL – DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

dem Fachbereich Klinische Medizin
der Eberhard–Karls--Universität
zu Tübingen

vorgelegt von

RENATE GRZIWOK
aus Reutlingen

1978

Aus der Klinik für Hals- Nasen- und Ohrenkrankheiten
der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. D. Plester

TIEREXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNGEN ZUR ANWENDUNG DES GEWEBEKLEBERS HISTOACRYL BEI TYMPANOPLASTISCHEN EINGRIFFEN

INAUGURAL – DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

dem Fachbereich Klinische Medizin
der Eberhard–Karls–Universität
zu Tübingen

vorgelegt von

RENATE GRZIWOK
aus Reutlingen

1978

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Dekan: Professor Dr. H.-E. Hoffmeister
Berichterstatter: Professor Dr. E. Steinbach
(Professor Dr. D. Plester)

FOTO - SCHNELLDRUCK Hans - Joachim Köhler - 74 TÜBINGEN - Neue Strasse 11

Meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

1.0.	Einleitung	Seite	1
1.1.	Überblick über die Entwicklung der Mittelohrchirurgie	"	1
1.2.	Bisherige Erfahrungen mit Gewebeklebern	"	3
1.3.	Histoacryl	"	9
2.0.	Eigene tierexperimentelle Untersuchungen	"	11
2.1.	Technische Durchführung	"	11
2.1.1.	Narkosetechnik	"	11
2.1.2.	Operationstechnik	"	11
2.1.3.	Histologische Technik	"	12
2.1.4.	Färbeverfahren	"	12
2.2.	Ergebnisse der Versuche	"	13
2.3.	Tabellarische Übersicht der Ergebnisse	"	20
3.0.	Zusammenfassung und Diskussion der Ergebnisse	"	22
4.0.	Literaturverzeichnis	"	24

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41523707_0025

1.0. Einleitung

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der Problematik der Anwendung des Gewebeklebers Histoacryl in der Mittelohrchirurgie. In tierexperimentellen Versuchen an Kaninchen wurde das Amboss-Steigbügelgelenk durchtrennt und anschließend mit Histoacryl wieder zusammengefügt.

Im folgenden wird zuerst ein kurzer Überblick über die Entwicklung der Mittelohrchirurgie und die Entwicklung der Klebstoffe gegeben und daran anschließend über die Tierversuche berichtet.

1.1. Überblick über die Entwicklung der Mittelohrchirurgie

Die Entwicklung der Mittelohrchirurgie begann Mitte des 19. Jahrhunderts mit der Einführung des Ohrspiegels durch TRÖLTSCH (1855) und den Untersuchungen von HELMHOLTZ (1868) über die Vorgänge im Mittelohr. Dadurch eröffneten sich Wege für Diagnose und Behandlung der Erkrankungen des Ohres.

Erste operative Behandlungsversuche waren eine Antrotomie von SCHWARTZE (1873) und eine Steigbügeloperation durch KESSEL (1875). 1878 ersetzte BERTHOLD ein perforiertes Trommelfell. KIESSELBACH korrigierte 1883 eine kongenitale Gehörgangsatresie, BOUCHERON (1888) und MIOT (1890) versuchten Stapedektomien. Wegen ungenügender steriler Technik und dem Mangel an Antibiotika schlugen diese Operationen jedoch fehl und stießen auf allgemeine Ablehnung.

Neue Möglichkeiten ergaben sich nach der Entwicklung von Operationsmikroskopen, zuerst monokularer durch NYLEN (1921), dann binokularer durch HOLMGREN (1922). Nun wurden erneute Operationsversuche unternommen: SOURDILLE entwickelte eine Tympanolabyrinthopexie, LEMPERT führte die Fensterungsoperation ein. Nach der Entdeckung des Penicillins durch FLEMMING (1928) und anderer Antibiotika und durch ihre Anwendung verringerte sich die Komplikationsrate. 1947 operierten PATTE und OMBREDANNE kongenitale Gehörgangs-

atresien, 1953 erreichte ROSEN durch Stapesmobilisation wieder eine Normalhörigkeit und führte diese Methode in die Mittelohr - chirurgie ein.

Weitere Klärung des Schallübertragungsmechanismus durch BEKESY und JUERS ergaben neue Zielstellungen. JUERS fand 1948, daß das Trommelfell intakt sein müsse, um das runde Fenster vor Druck zu schützen. Das Grundprinzip der Operationen mußte nach DAVID WALSH sein, einen Schallschutz für das runde Fenster, sowie die Mög - lichkeit einer Schall-Druck-Übertragung für das ovale Fenster zu schaffen.

In den folgenden Jahren erarbeiteten MORITZ, ZÖLLNER, WULLSTEIN, SHEA und HEERMANN die grundsätzlichen Vorstellungen über die Durchführung sanierender Operationen am Ohr, der schließlich die verschiedenen Schritte der Tympanoplastik von WULLSTEIN 1953 folgten. Zum gleichen Zeitpunkt wurde versucht, zerstörte Gehör- knöchelchen durch Kunststoffprothesen zu ersetzen. Sie werden heute wegen ihrer Histotoxizität zum großen Teil durch Knochen - und Knorpeltransplantate ersetzt. Ständige Verbesserungen der Methoden und der Operationstechniken ergaben ein neues Problem: die Fixation der wiederhergestellten Gehörknöchelchenkette. So wurde unter anderem versucht, eine Stabilität der Transplantate durch Gewebekleber zu erreichen.

1.2. Bisherige Erfahrungen mit Gewebeklebern

Über die experimentelle und klinische Anwendung von verschiedenen Gewebeklebstoffen in der Mittelohrchirurgie sind in den letzten Jahren mehrere Arbeiten veröffentlicht worden.

Nach W.H.HEISS (1968) werden folgende Forderungen an einen Gewebeklebstoff gestellt:

1) große Klebekraft bei guter Elastizität
2) schnelle Polymerisation, auch im feuchten Milieu, ohne Volumenänderung
3) geringe Toxizität, besser völlige Reizlosigkeit in den verschiedenen Gewebearten
4) rasche, innerhalb von Sekunden bis höchstens Minuten erfolgende Verhärtung
5) keine karzinogenen Eigenschaften
6) langsame Resorption während oder nach Abschluß einer ungestörten Wundheilung
7) gute Sterilisationsmöglichkeit
8) einfache Handhabung

Im Laufe der Zeit wurden immer wieder neue Verbindungen entwickelt, die diese Forderungen erfüllen sollten. Als erster setzte SATALOFF (1959) einen Gewebekleber ein, und zwar verwandte er Ostamer, ein Polyurethan, zum Wiederaufbau der Gehörknöchelchenkette zuerst an 25 Leichen, später dann an zwei Patienten. Die funktionellen Ergebnisse waren gut und er fand nur eine geringe Gewebsreaktion, trotzdem gab er das Verfahren wegen der lokalen Wärmeentwicklung wieder auf.

HULLIGER (1962) untersuchte die Wirkung von Methylacrylaten auf Zellkulturen. Im festen und polymerisierten Zustand übten sie keine hemmende Wirkung auf das Wachstum von Fibrocyten und Leukocyten aus, in der flüssigen Form erwiesen sie sich jedoch in Abhängigkeit von den freien Monomeren als zelltoxisch. Auch

WOODWARD (1965) und REYNOLDS (1966) fanden, daß Cyanoacrylate histotoxisch sind.

WATSON und MAGUDA (1965) erprobten Biobond (ein Trilen-di-isocyanat der Acrylsäure) zusammen mit Fascie zum Verschluß von Trommelfelldefekten. Da dieser Stoff sehr schnell polymerisiert, bedeutete seine Anwendung eine große Arbeitserleichterung.

ELPERN und ELBROND (1966) überbrückten mit Methylmethacrylat Ambossdefekte bei unterbrochener Gehörknöchelchenkette. Es ergaben sich gute funktionelle Ergebnisse. Sie warnen aber vor der Toxizität dieser Stoffe wegen der bei der Polymerisation freiwerdenden Wärme.

TABB (1968) setzte kleine Mengen von Isobutyl-2-Cyanoacrylat auf die Gehörknöchelchen und auf die benachbarten knöchernen Wände der Paukenhöhle von vier Meerschweinchen. Er fand keinen Anhalt für Gewebstoxizität oder Entzündung.

CONTZEN (1968) erörtert, daß eine lokale Krebsentstehung durch klebende Polymerisate nicht zu erwarten sei, daß jedoch durch Methylcyanoacrylate und n-Cyanoacrylsäureester toxische Schäden an differenzierten und reaktionsstarken Geweben entstehen könnten.

Mc.KELVIE (1969) unternahm Versuche mit 2-Methylcyanoacrylat und Isobutylcyanoacrylat. Er erzielte durch die schnelle Polymerisation in feuchtem Milieu hervorragende Klebeergebnisse. Bei vier Tympanoplastiken entwickelte sich beim 2-Methylcyanoacrylat massiv Bindegewebe, beim Isobutylcyanoacrylat jedoch nur wenig. Allerdings darf auch dieses wegen seiner Neurotoxizität nur mit Vorsicht und in geringsten Mengen eingesetzt werden.

VYSLONZIL (1970) berichtet über erfolgreiche Rekonstruktionen des Amboss-Steigbügelgelenkes mit Histoacryl in Tierexperimenten.

HEISS (1970) beschreibt, daß die Heilung von Knochenfrakturen bei Tieren durch Klebstoffe verzögert würde und es häufig zu Refrakturen käme.

OSTERWALD und SCHNIEDER (1970) sicherten mit Histoacryl die Stabilität der Gehörknöchelchenkette in der postoperativen Phase bei 24 Fällen. Dadurch wurde die Arbeitstechnik wesentlich erleich - tert. Sie fanden keine Schädigung, nur in einem Fall einen reversiblen Funktionsausfall des Nervus Facialis.

KERR und SMYTH (1971) unternahmen zuerst Versuche mit Methyl - und Isobutylcyanoacrylat am Mittelohr von Katzen. Sie lehnen diese Stoffe ab, da sowohl Mittelohr- als auch Innenohrschäden entstanden und das Klebeergebnis unbefriedigend war. Bei weiteren Versuchen am Mittelohr von 12 Katzen mit Histoacryl brachten sie den Klebstoff direkt mit Knochen in Kontakt, und zwar auf die Steigbügelfußplatte, auf den langen Ambossfortsatz oder zwischen Steigbügelkopf und langen Ambossfortsatz und kontrollierten die Veränderungen in Abständen von sechs Stunden bis zu sechs Monaten. Sie fanden nach vier bis fünf Wochen starke Entzündungen, die nach sechs bzw. sechzehn Stunden noch nicht vorhanden gewesen waren und später wieder geringer wurden. In einem Fall bestanden nach sechs Wochen Arrosionen an der Steigbügelfußplatte. Das Innenohr war in keinem Fall gereizt worden. Sie schlossen daraus, daß Histoacryl relativ untoxisch sei.

DECHER (1971) wandte Histoacryl bei 57 Tympanoplastiken an. Die seiner Meinung nach gute Verträglichkeit bestätigte sich in einem Fall bei einer Nachoperation nach fünf Jahren. Durch die Acrylatpexie wird der technische Aufbau bzw. die Wiedervereinigung der Gehörknöchelchenkette vereinfacht.

MARQUET (1971) berichtet über persönliche Mitteilungen von GOODHILL, der 1969 bei Tierexperimenten das Hammer-Amboss-Gelenk mit Histoacryl klebte. Obwohl er nur einen Tropfen auftrug, kam es zu cochleären und vestibulären Störungen bei allen Tieren, sowie zu einer massiven Mittelohrfibrose. Auf Grund dieser Ergebnisse warnt er vor der Anwendung dieses Klebstoffes.

SURJAN und BODI (1971) geben an, daß Histoacryl den Aufbau der Gehörknöchelchenkette erleichtert und so ein physiologischer Zustand wiederhergestellt werden kann. Sie setzten es in 15 Fällen ein und erzielten sehr gute funktionelle Frühergebnisse. Allerdings wurde die Heilungsphase verlängert, auch fanden sich geringe lokale Schäden. Sie weisen darauf hin, daß Histoacryl nur in geringen Mengen punktförmig angewandt werden darf, da es sonst zu Entzündungen und Verwachsungen kommen kann. Außerdem darf es nicht in die Nähe des ovalen oder runden Fensters bzw. des Facialiskanals gelangen, da es neurotoxisch wirkt.

SAEGER, PLAGE und PFALZ (1972) implantierten Histoacryl in die Haut von Meerschweinchen und untersuchten die Implantate nach 4 bis 240 Tagen histologisch. Dabei ergab sich eine sehr starke Bindegewebsproliferation vom 7. bis zum 65. Tag mit Fremdkörperriesenzellen, leukocytären Infiltraten und eosinophilen Granulocyten. Vom 16. bis zum 95. Tag fanden sich Pigmentmakrophagen, auch nach 240 Tagen war der Klebstoff noch nicht völlig abgebaut, nach wie vor waren Riesenzellen, Histiocyten und Lymphocyten vorhanden.

LAMM (1972) berichtet über 103 Operationen mit Histoacryl. Er erzielte dadurch zwar eine Arbeitserleichterung, aber keine Verbesserung der funktionellen Ergebnisse.

SCHNIEDER (1972) verwandte Histoacryl in 123 Fällen mit guten Ergebnissen. Bei geringen Histoacrylmengen kam es zu keiner Beeinträchtigung des Heilungsprozesses. War dagegen Histoacryl ans Promontorium gebracht worden, so beobachtete er bei 17 Rezidivoperationen Verwachsungen und Polymerisatreste. In sechs Fällen war die Gehörknöchelchenkette wieder zerstört.

LACHER, JAUSSAUD, CHASTANG und SANCHEZ-GIL (1973) fanden ihre Resultate durch die Anwendung von Histoacryl bei Tympanoplastiken nicht beeinträchtigt.

KASTENBAUER (1973a) benützte Histoacryl zur Vereinigung von Knorpelgewebe bei rhinoplastischen Eingriffen. Durch die exothermen Polymerisationsvorgänge und die Abbauprodukte kam es zu einer persistierenden Gewebsschädigung, zu Entzündungen und zu einer Teilsequestrierung, sodaß Histoacryl nicht empfohlen werden kann. Außerdem unternahm KASTENBAUER (1972a,b, 1973b) Transplantationsversuche an 60 Kaninchen mit allogenen und autogenen Gehörknö - chelchentransplantaten, wobei er zur Fixation Histoacryl verwandte. Bei einer Klebstoffmenge von 1mg werden bereits 40°C während des Polymerisationsvorganges frei, größere Mengen führen zu Temperaturen, die eine höhere Histotoxizität erwarten lassen. Noch nach einem Jahr ist der Klebstoff makroskopisch in der Pauken - höhle nachweisbar, Riesenzellen in der Umgebung der Klebestelle lassen auf einen Abbau durch Phagocytose schließen. Es ergab sich eine starke Bindegewebsneubildung. Nekrosen ließen sich nicht sicher nachweisen, da die Gehörknöchelchentransplantate über eine devitale Abbauphase integriert werden. Besonders gefährdet sind jedoch die knorpeligen Anteile, z.B. der Processus lenticularis des Ambosses oder die Gelenkflächen. Die Gewebsschädigung ist auf den Verlust extracellulären Wassers an das Polymer und auf die Wärmefreisetzung während des Polymerisationsvorganges zurückzuführen, dabei ist Knochen weniger gefährdet als Knorpel, wie schon Untersuchungen von LICK, BRÜCKNER und BECK (1966) ergaben. VESTERHAUGE und SORENSEN (1973) überprüften die Wirkung von Histoacryl am Mittelohr von 13 Meerschweinchen. Als Sofortreaktion zeigten sich oberflächliche Schleimhaut-und Periostläsionen, entzündliche Veränderungen mit Granulocyteninfiltration und Eiter - sekretion im Mittelohr folgten. Histoacryl fand sich in kleinen Knochendestruktionen, eingebettet in Granulationsgewebe und umgeben von Riesenzellen. Die Knochennekrosen hatten nach zehn Wochen ihr Maximum erreicht und wurden dann von Bindegewebe ausgefüllt.

Wenn die Entzündung nachließ, setzten Erneuerungsprozesse mit Neubildung von Bindegewebe ein, dieses führte zu bindegewebigen und fibrösen Verwachsungen. Auch nach 19 Wochen war Histoacryl noch nicht völlig abgebaut.

SIEDENTOP (1974) untersuchte Histoacryl am Mittelohr von 20 Hunden über 10 Wochen. Es trat lediglich eine geringe Bindegewebsreaktion ein, in Abhängigkeit von der Klebstoffmenge.

DE SA (1974) benützte erfolgreich einen Gewebekleber namens Cyanobond. WOLFF (1974) unternahm Versuche mit Histoacryl, um die Temperatur während des Polymerisationsvorganges zu messen. Seinen Ergebnissen zufolge kann es zu keiner thermisch bedingten Nekrose kommen, da die Temperatursteigerungen zu gering sind.

KLUYSKENS (1974) berichtet über 3800 Operationen, zum Teil mit Histoacryl, rät aber von einer weiteren Anwendung ab. Die funktionellen Ergebnisse seien zwar befriedigend, die Gefahr der Entstehung von Osteonekrosen jedoch zu groß.

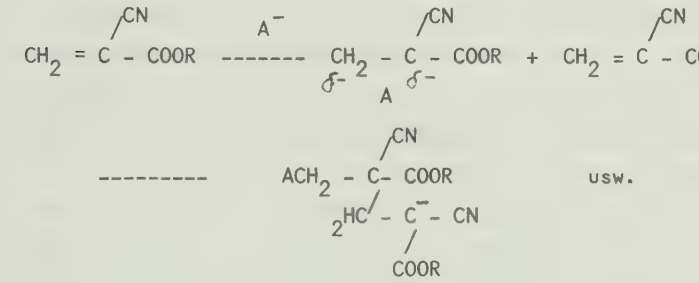
GRÜNINGER (1977) untersuchte die Wirkung von Marbagelan, Tris-HCl-Puffer und Histoacryl auf das Plattenepithel des äußeren Gehörganges. Besonders Histoacryl führte zur Proliferation des Plattenepithels und regte die Bildung von Cholesteatomen an. Ausserdem fand er Riesenzellen, Granulationsgewebspolster und Nekrosen.

RUPP (1978) transplantierte autologe Knorpelspäne mit Hilfe von Histoacryl ins Mittelohr von Kaninchen. Nach vier Monaten war der Klebstoff noch sichtbar, er hatte Umbauvorgänge an den Gehörknöchelchen, den Transplantaten und den Knochenwänden der Paukenhöhle hervorgerufen. Es zeigten sich außerdem Knochenarrosionen, seröse Mittelohrentzündungen und starke Bindegewebsproliferationen, die eine dauerhafte Wiederherstellung der Schalleitungskette gefährden, weswegen RUPP von der Anwendung abrät. Zu gleichen Ergebnissen kam SCHNEIDER (1978) nach Histoacrylfixation homologer Amboßtransplantate im Mittelohr von Kaninchen.

1.3. Histoacryl

Histoacryl stellt einen Cyanacrylsäureester dar:

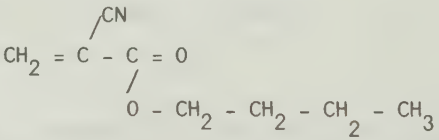
Die erste Synthese erfolgte 1949 durch ARDIS, die Klebekraft wurde jedoch erst zehn Jahre später von COOVER (1959) durch Zufall entdeckt (bei einer Bestimmung des Brechungsindexes verklebten die Refraktometerlinsen durch spontane Polymerisation unlösbar). Diese Ester polymerisieren in Anwesenheit von Anionen sehr rasch. Dabei wird die Doppelbindung aufgespalten und die Molekülgruppen lagern sich aneinander:



Bereits die in der Luftfeuchtgkeit vorhandenen Hydroxylionen reichen zur Auslösung des Polymerisationsvorganges aus. Da auch im Gewebe ständig Wasser und weitere Verbindungen mit freien Elektronenpaaren vorhanden sind, erübrigt sich der Zusatz spezieller Katalysatoren. Der Polymerisationsvorgang ist exotherm, die Wärmemenge ist abhängig von der Klebstoffmenge und der Polymerisa - tionsgeschwindigkeit.

Die polymerisierten Cyanoacrylatverbindungen werden im Gewebe auch wieder abgebaut, der Ablauf ist aber noch nicht völlig geklärt. Es könnte eine Spaltung durch Esterasen stattfinden zu Poly-α-Cyanacrylsäure und (bei Histoacryl) zu Butanol. Ebenso wird wahrscheinlich die Cyangruppe abgespalten (HEISS, 1968).

Eine andere Möglichkeit wäre die hydrolytische Aufspaltung in Formaldehyd und Cyanoacetat (LEONARD, 1966). REYNOLDS (1966) stellte bei Untersuchungen mit C^{14} markiertem 2-Methylcyanoacrylat, das er zum Kleben von Hautinzisionen bei Meerschweinchen verwandte, fest, daß diese Substanz rasch resorbiert und zu 85% durch die Nieren, zu 8% mit dem Stuhl eliminiert wird.
Bei Fütterungsversuchen an Ratten konnte HEISS (1968) keine allgemeine Toxizität feststellen. Es ergaben sich jedoch Anhaltspunkte für eine lokale Histotoxizität. Da diese wahrscheinlich von der Cyanogruppe abhängig ist, wurde versucht, die Cyanacrylsäure mit höheren Kohlenwasserstoffen zu verestern und dadurch die Anzahl der CN-Gruppen zu verringern. Allerdings wird mit zunehmender Kohlenwasserstoffseitenkette die Reißfestigkeit geringer. Als geeignete Kombination von guter Elastizität mit hoher Reißfestigkeit erweist sich das Butylcyanoacrylat, das auch eine gute Gewebeverträglichkeit besitzen soll:



Es wird hauptsächlich in der Gefäß-, Thorax-, Neuro- und Bauchchirurgie verwandt, z.B. zur Nahtsicherung, zum Verkleben von Stichkanälen oder zum Hautverschluß.

2.0. Eigene tierexperimentelle Untersuchungen

2.1. Technische Durchführung

In unseren Versuchen wollten wir die Verträglichkeit von Histo - acryl bei Anwendung im Mittelohr überprüfen. Wir operierten 20 Kaninchen, die sich wegen der leichten Zugänglichkeit zum Mittelohr und der menschenähnlichen anatomischen Verhältnisse besonders gut eignen. Die Ohren der Tiere mußten frei von Entzündungen und Parasiten sein.

2.1.1. Narkosetechnik

Die Narkose wurde durch Einspritzen von Evipan in eine laterale Ohrlöffelvene eingeleitet und als Äthertropfnarkose weitergeführt. Zusätzlich wurde in das Operationsgebiet noch eine Lokalanästhesie mit Xylocain und Adrenalin gesetzt.

2.1.2. Operationstechnik

Das Kaninchen wurde in Seitenlage gelagert, das Operationsfeld rasiert und desinfiziert. Ein circa 2 bis 3 cm langer Hautschnitt wurde quer zur Ohrlöffellängsachse etwa in Höhe des zuvor getasteten Übergangs vom knorpeligen zum knöchernen Anteil des Gehörgangs gelegt. Fascie, Muskulatur und Gefäße wurden stumpf zur Seite geschoben und der Gehörgang freipräpariert. Am Übergang vom knorpeligen zum knöchernen Anteil wurde der Gehörgang durch einen bogenförmigen Schnitt eröffnet, so daß Trommelfell und Mittelohr gut einzusehen waren. Unter dem Operationsmikroskop wurde ein tympanomeataler Lappen gebildet und die Paukenhöhle eröffnet. Wir durchtrennten bei 28 Ohren das Amboss-Steigbügelgelenk und stellten durch Kleben mit Histoacryl wieder eine Verbindung der Gehörknöchelchen her. Anschließend wurde durch Zurückklappen des Trommelfells und im Falle eines Defektes durch Unterfütterung mit Fascie die Paukenhöhle wieder geschlossen. Zur Infektionsprophylaxe und zur Vermeidung von Flüssigkeitsansammlungen wurde noch ein kleines Stück Reverin-getränkte Gelitatamponade in den äuße-

ren Gehörgang eingelegt. Zum Schluß erfolgte die Naht von Gehörgang, Muskulatur und Haut mit Catgut. Eine Antibiotikaabdeckung nach der Operation erfolgte nicht.

2.1.3. Histologische Technik

Ein Tier verstarb bereits nach zwei Wochen, sodaß ein Frühergebnis vorliegt, die anderen Tiere wurden nach circa vier, neun bzw. achtzehn Wochen getötet, das Schläfenbein entnommen, in 5%iger Formalinlösung fixiert und in Titriplex entkalkt. Zur Weiterbehandlung wurden die entkalkten Schläfenbeine in Blöcke von circa 2 mal 2 cm geschnitten und anschließend in aufsteigender Alkoholreihe (zweimal in 70%igem, zweimal in 80%igem, zweimal in 90%igem und dreimal in absolutem Alkohol) entwässert, sowie in Aceton und Benzol. Die Präparate wurden dann in Paraffin eingebettet und Serienschnitte von 5µ Schnittdicke angefertigt.

Bei der Herstellung der Schnitte zeigte es sich, daß der Klebstoff nicht völlig abgebaut war. Da er nicht schnittfähig war, wurde er beim Schneiden herausgerissen. Infolge der allgemeinen durch den Klebstoff und den Schneidevorgang verursachten Gewebszerreißung waren vier Ohren nicht zu beurteilen; die dadurch verursachten Artefakte wurden bei der histologischen Auswertung berücksichtigt und sind in den Ergebnissen nicht verwandt worden.

2.1.4. Färbeverfahren

Die Schnitte wurden nach zwei verschiedenen Methoden gefärbt:

1) Hämatoxilin/Eosin
2) Trichrom-Färbung nach Masson

2.2. Ergebnisse der Versuche

1. Gruppe - Versuchsende nach zwei Wochen - 2 Ohren

Das Epithel des äußeren Gehörgangs war in beiden Fällen mittel - gradig entzündet und zeigte Zapfenbildung, das subepitheliale Gewebe war verbreitert. Im Gehörgangsepithel hatten sich kleine Cholesteatome gebildet. An einem Ohr war das Trommelfell reizfrei, das Mittelohr von zartem Epithel ausgekleidet. Es bestand eine Bindegewebsvermehrung, besonders am Facialiskanal, der eine Arrosion zeigte. An den Gehörknöchelchen waren ein starker Knochen - umbau und Resorptionsstellen erkennbar. Das Innenohr war unauf - fällig.

Am anderen Ohr war das Trommelfell perforiert und verdickt, die Mittelohrschleimhaut war verbreitert und die knöchernen Wände der Bulla arrodiert; der Nervus Facialis lag zum Teil frei. Es be - stand eine geringe Bindegewebsneubildung, außerdem fanden sich Riesenzellen. Die Gehörknöchelchen zeigten eine starke Vaskula - risierung, Umbauvorgänge und Resorptionszonen. Im Innenohr waren Rundzellinfiltrate erkennbar.

2. Gruppe - Versuchsende nach 4 Wochen - 10 Ohren

Bei allen zehn Ohren zeigte das Epithel des äußeren Gehörgangs eine mittelgradige bis starke Entzündung mit Zapfenbildung und Verbreiterung des subepithelialen Gewebes. In drei Ohren hatten sich Gehörgangscholesteatome gebildet.

Das Trommelfell war bei sieben Ohren bis auf das Operationsgebiet zart und reizfrei, bei drei Ohren jedoch stark verdickt. Diese drei Ohren zeigten außerdem eine Entzündung des Mittelohrs. Bei allen hatte eine Bindegewebsneubildung stattgefunden, zum Teil in der gesamten Paukenhöhle, zum Teil besonders an der Steigbü - gelfußplatte; außerdem waren Erythrocyten und Riesenzellen mit Fremdkörpergranula erkennbar. Der Facialiskanal war bei acht Oh-

ren arrodiert, bei vier Ohren auch die übrigen knöchernen Wände. Die Gehörknöchelchen waren stark vaskularisiert, teilweise arrediert und zeigten im Inneren knorpelige Transformation. In einem Ohr hatte sich ein kleines Cholesteatom gebildet. Bei zwei Ohren waren im Innenohr Rundzellinfiltrate erkennbar.

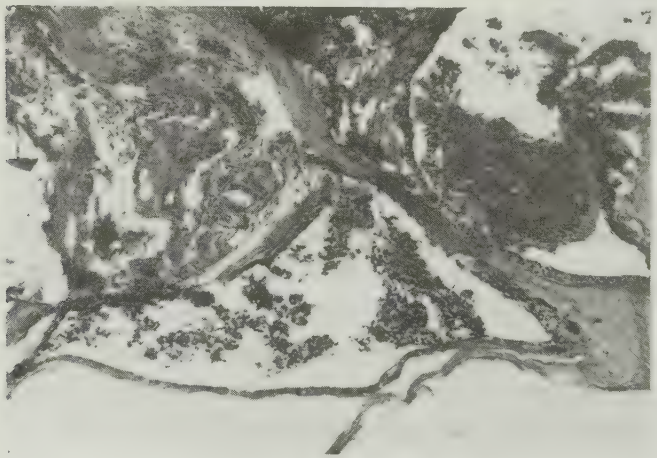


Abb. 1a: Nr. 389 rechts
Steigbügel mit Granulationsgewebe und Zelldetritus. Zahlreiche Riesenzellen, die ein grobkörniges Material gespeichert haben. Arrosion der Stapesschenkel. Reaktiver Katarrh im Innenohr.
HE, 98x, Versuchsdauer 4 Wochen

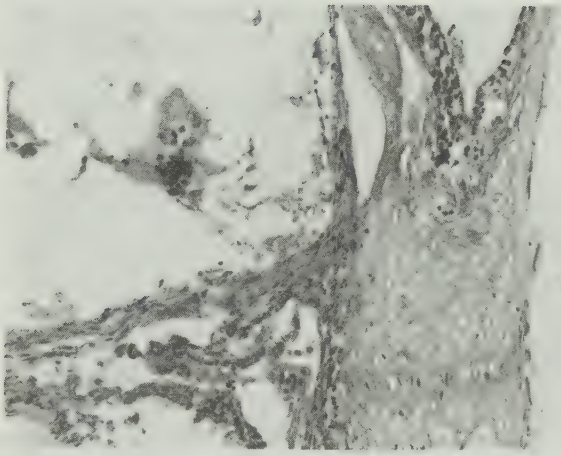


Abb. 1b: Ausschnitt aus 1a
Arrosionen an der Steigbügelfußplatte, zahlreiche Riesenzellen mit phagozytiertem Fremdmaterial
HE, 160x, Versuchsdauer 4 Wochen

3. Gruppe - Versuchsende nach 9 Wochen - 7 Ohren

In allen Fällen war das Epithel des äußeren Gehörgangs unterschiedlich stark entzündet und ebenso wie das subepitheliale Gewebe verbreitert. Bei sechs Ohren hatten sich Gehörgangscholesteatome gebildet.

Das Trommelfell war bei vier Ohren entzündlich verdickt, bei zwei Ohren waren in der Paukenhöhle, direkt am Trommelfell, Cholesteatome entstanden. Die Mittelohrschleimhaut war bei fünf Ohren zart, bei den beiden anderen Ohren entzündet. Es hatte eine zum Teil starke Bindegewebsneubildung stattgefunden, mit eingelagerten Erythrocyten und Riesenzellen, die Fremdkörpergranula ent-

hielten. Der Facialiskanal war bei fünf Ohren arrodiert, bei drei Ohren auch die anderen knöchernen Wände der Paukenhöhle. Die Gehörknöchelchen waren stark vaskularisiert, zeigten in allen Fällen Arrosionen und im Inneren Umbauvorgänge. Bei zwei Ohren fanden sich im Innenohr Rundzellinfiltrate.

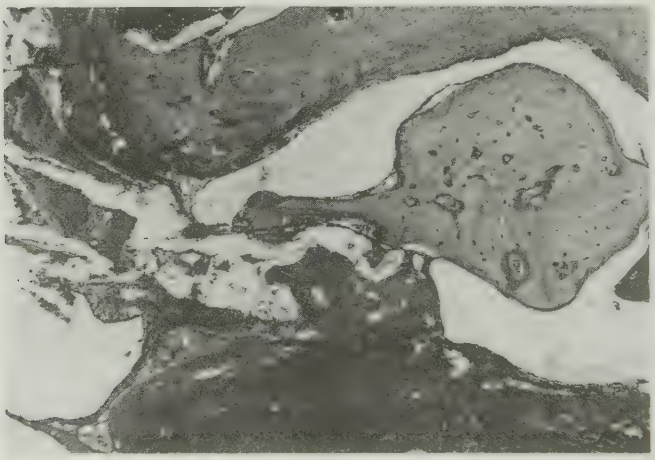


Abb. 2a: Nr. 346 rechts
Übersichtsaufnahme, Klebestelle am Amboss
Breite Granulationsgewebspolster mit Adhaesionen in der Umgebung des Incus. Am Gehörknöchelchen selbst sind Resorptionsherde erkennbar
HE, 62,5x, Versuchsdauer 9 Wochen

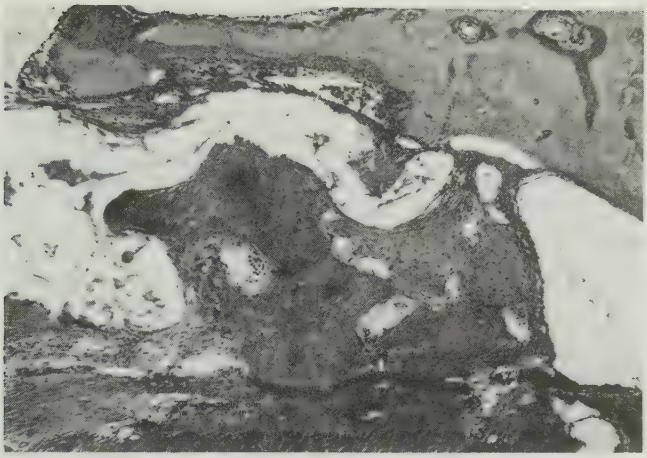


Abb. 2b, Ausschnitt aus 2a
An der Klebestelle bestehen Arrosionen, außerdem Adhaesionen zur Wand des Recessus epitympanicus. Das Granulationsgewebe ist teilweise verknöchert.
HE, 160x, Versuchsdauer 9 Wochen

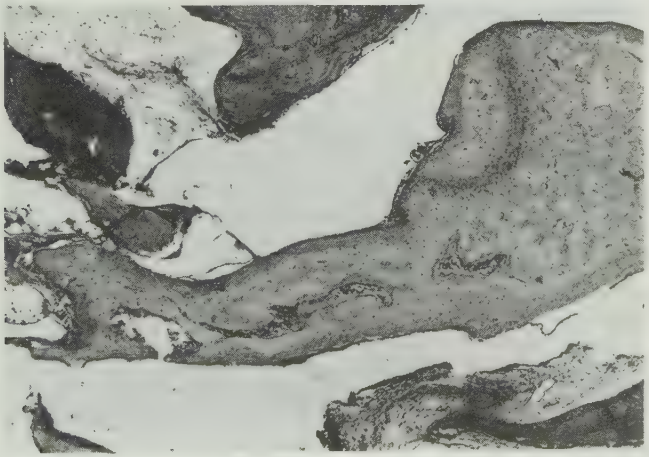


Abb. 2c: Nr. 344 links
Resorptionsstellen am langen Ambossfortsatz. In der Nachbarschaft Granulationsgewebe.
HE, 98x, Versuchsdauer 9 Wochen

4. Gruppe - Versuchsende nach 18 Wochen - 5 Ohren

Das Epithel des äußeren Gehörgangs wies in drei Fällen eine starke Entzündung und tiefe Zapfenbildung auf, bei den anderen bestand eine nur geringe Entzündung mit Verbreiterung des subepithelialen Gewebes. In drei Ohren hatten sich Gehörgangscholesteatome gebildet. Das Trommelfell war bei zwei Ohren zart, bei drei Ohren entzündlich verdickt. Zwei Ohren zeigten nur geringe Veränderungen, bei den anderen dreien war die Mittelohrschleimhaut verbreitert. Es bestand eine Bindegewebsvermehrung mit Einlagerung von Erythrocyten, Leukocyten und Riesenzellen mit Fremdkörpergranula. Der Facialiskanal und die anderen knöchernen Wände der Paukenhöhle waren arrodiert. Die Gehörknöchelchen waren stark vaskularisiert und ließen Arrosionen und im Inneren Umbauvorgänge erkennen. Bei zwei Ohren waren im Innenohr Rundzellinfiltrate vorhanden.

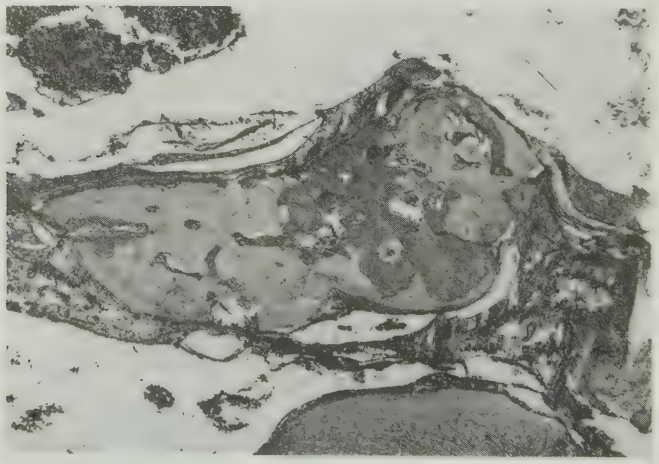


Abb. 3a: Nr. 336 links
Amboss mit ausgedehnten Arrosionen und breitem Granulationsgewebspolster. Im Inneren des Ambosses Knochenneubildungsherde.
HE, 98x, Versuchsdauer 18 Wochen

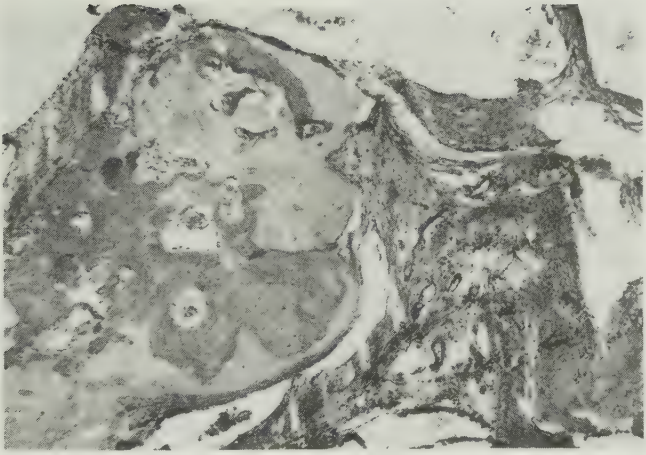


Abb. 3b, Ausschnitt aus 3a

Breites Narbenfeld am Incus. An der Bindegewebs-Knochengrenze Abbauvorgänge erkennbar. Ausgedehnte Knochenneubildungsherde im Inneren des Ambosses.

HE, 160x, Versuchsdauer 18 Wochen

2.3. Tabellarische Übersicht der Ergebnisse

Verweildauer		2 Wo	4 Wo	9 Wo	18 Wo
Kaninchenohren		2	10	7	5
Äußerer Gehörgang					
Epitheliales und subepitheliales					
Gewebe: reizlos/gering verdickt:		-	-	-	2
mittelgradig verdickt		2	-	7	-
stark verdickt m. Zapfenbildg.		-	10	-	3
Cholesteatombildung		2	3	6	3
Trommelfell					
zart		1	7	3	2
verdickt		1	3	4	3
Paukenhöhle					
Cholesteatombildung		-	1	2	-
Bindegewebsbildung:	gering	1	-	-	-
	viel	1	10	7	5
Epithel:	zart	1	7	5	2
	verdickt	1	3	2	3
knöcherne Wände:	frei	1	6	4	-
	arrodiert	1	4	3	5
Facialiskanal:	frei	-	2	2	-
	arrodiert	2	8	5	5
Erythrocyten		-	10	7	5
Riesenzellen mit Fremdkörpergranula		1	10	7	5
Gehörknöchelchen					
Vaskularisation		1	10	7	5
Resorption und Arrosion		2	10	7	5
Umbauvorgänge		2	10	7	5

Fortsetzung

Verweildauer	2 Wo	4 Wo	9 Wo	18 Wo
Kaninchenohren	2	10	7	5
restliches Mittelohr				
zart	2	10	7	5
entzündet	-	-	-	-
Innenohr				
frei	1	8	5	3
Rundzellinfiltrate	1	2	2	2

3.0. Zusammenfassung und Diskussion der Ergebnisse

Bei den Versuchen fanden wir im Gehörgang und im Mittelohr weitgehend übereinstimmende Befunde, nämlich eine starke Epithelreaktion mit Entzündungszellen und Entwicklung von Cholesteatomen. In der Submucosa besteht eine lebhafte Bindegewebsneubildung an den Klebestellen. Diese Veränderungen nahmen mit Länge der Versuchsdauer zu.

Die Proliferation des Bindegewebes verursachte Adhaesionen zwischen den Gehörknöchelchen und den angrenzenden Knochenwänden der Bulla. Im Bindegewebe lagen Erythrocyten, Leukocyten, Rundzellen und Riesenzellen mit Fremdkörpergranula. Die Knochenwände zeigten zum Teil starke Arrosionen, besonders regelmäßig an der Knochenschale des Facialiskanals, so daß bei der bekannten Neurotoxizität von Histoacryl wahrscheinlich eine Schädigung des Nerven eingetreten wäre.

In der Umgebung der Klebestellen war das Epithelbindegewebe an den Gehörknöchelchen entzündlich verbreitert, so daß nach achtzehn Wochen die Gehörknöchelchen vollständig von einem breiten Bindegewebsmantel umgeben wurden. Außerdem zeigten die Gehörknöchelchen punktförmige oder flächenhafte Resorptionsstellen an der Oberfläche, die teilweise weit ins Knochengewebe hineinreichten. Im Inneren bestehen starke Ab- und Umbauvorgänge mit vermehrter Kapillarisation. Ausgedehnte Areale sind durch vitalen Knochen ersetzt worden. Der neugebildete Knochen weist stets eine lamelläre Schichtung auf Das ursprüngliche Grundmuster wird in keinem Fall wieder neugebildet.

Die Veränderungen im Mittelohr zeigen, daß durch Histoacryl eine Stabilität der Gehörknöchelchenkette erreicht wird, zugleich aber sehr starke Gewebsreaktionen auftreten, die nicht nur Bindegewebsproliferationen hervorrufen, sondern vor allem schwere Veränderungen am Knochengewebe der Ossikel, des Facialiskanals und der

Bulla selbst verursachen.

Ähnliche Befunde waren auch von anderen Autoren gefunden worden, so von GOODHILL (1969), SCHNIEDER (1972), KASTENBAUER (1972a,b 1973a,b), VESTERHAUGE und SORENSEN (1973), GRÜNINGER (1977), RUPP (1978) und SCHNEIDER (1978). Nach unseren Untersuchungen entspricht Histoacryl nicht den Vorstellungen von HEISS (1968) von einem idealen Gewebeklebstoff. Insgesamt gesehen sind die Gewebsreaktionen auf den Klebstoff zu schwer, um aus Gründen der Erleichterung der Arbeitstechnik und der Erweiterung der Opera - tionsmöglichkeiten in Kauf genommen zu werden. Deshalb sollten bis zur Entwicklung ungefährlicherer Gewebekleber in der Mittel- ohrchirurgie die konservativen Methoden bevorzugt werden.

4.0. Literaturverzeichnis

CONTZEN,H.: Der derzeitige Stand der Gewebevereinigung durch klebende Autopolymerisate
Mels. Med. Mitt. 42, 7-10 (1968)

COOVER, H.W., JOYNER,F.B., SHEARER,N.H., WICKER,T.H.:
Chemistry and performance of cyanoacrylate adhesives
J. Soc. plast. Engl. 15, 413 (1959)

DECHER,H.: Die Acrylatpexie bei der Tympanoplastik
HNO 19, 239 (1971)

DE SA, J.V.:Restoration of ossicular chain continuity using surgical adhesives
Otorhinolaryng. Proc. 9 Int. Congr. Mexico, 163 (1969)

DE SA, J.V.:Ossicular chain reconstruction using adhesives
Acta otorhinolaryngologica Belgica, Tome 28, Fasc.4-5 (1974)

ELPERN, B.S., ELBROND,O.:
Restoration of ossicular continuity with methylmethacrylate
Arch. Otolaryng. (Chic.) 84, 102 (1966)

GRÜNINGER, G.: Über den Einfluß von Reizsubstanzen auf das Plattenepithel des äußeren Gehörgangs und des Trommelfelles beim Kaninchen
Inaugural-Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Zahnheilkunde (1977)

HEISS, W.H.: Gewebeklebstoffe-Applikationen, Eigenschaften und Anwendungsmöglichkeiten
Mels. Med. Mitt. 42, 11-28 (1968)

HULLIGER, L.:Untersuchungen über die Wirkung von Kunstharzen (Palacos und Ostamer) in Gewebekulturen
Arch. Orthop. Unfallchir. 54, 581 (1962)

a KASTENBAUER, E.R.: Die Umbauvorgänge in autogenen und allogenen Gehörknöchelchentransplantaten im Tierexperiment
Arch. klin. exp. Ohr-Nasen-und Kehlkopfheilk. 203, 58-69 (1972)

b KASTENBAUER, E.R.: Experimentelle Untersuchungen zur osteogenetischen Leistungsfähigkeit der Paukenhöhle und der Gehörknöchelchen nach ihrer orthotropen und heterotropen Transplantation
Arch. klin. exp. Ohr-Nasen- und Kehlkopfheilk. 203, 70-80 (1972)

a KASTENBAUER,E.R. : Zur Frage der Verwendbarkeit des Gewebeklebers Histoacryl bei rhinoplastischen Eingriffen
Z. Laryng. Rhinol. 52, 240-244 (1973)

b KASTENBAUER, E.R.: Die Anwendung von Gewebekleber Histoacryl bei der Tympanoplastik im Tierexperiment
HNO 21, 214-216 (1973)

KERR, A.G., SMYTH,G.D.L.: Experimental evaluation of tympanoplasty methods
Arch. otolaryng. (Chic.) 91, 327 (1970)

KERR,A.G., SMYTH,G.D.L.: Bucrylate (isobutyl-cyanoacrylate) as an ossicular adhesive
Arch. otolaryng. (Chic.) 94, 129 (1971)

Mc KELVIE,P.: A trial of adhesives in reconstructive middle-ear-surgery
J. Laryng. 83, 1105 (1969)

KLUYSKENS,P.:Histologie van het bot na aaneenliymen met histoacryl
Acta otorhinolaryngol. Belg. 28, 603-607 (1974)

LACHER,G., JAUSSAUD,P., CHASTANG,R., SANCHEZ-GIL,J.:
Les homogreffes tympano-ossiculaires
Rev. Laryng. V. 94, 11-12 (1973)

LAMM,H. : Gewebekleber-Verwendungsmöglichkeiten in der operativen Hals-Nasen- und Ohrenheilkunde
Dtsch. Ges.wesen 27, 28, 1331-1333 (1972)

LEHMANN,R., HAYES,G.J., LEONARD,F.:
Toxicity of alkyl$_2$-cyanoacrylates
I. Peripheral nerve
Arch. surg. 93, 441 (1966)

a LICK,R.F., BRÜCKNER,W., BECK,O.:
Histomorphologische Untersuchungen zur Heilung von geklebten Wunden im Tierexperiment
I. Die frühen Phasen der Wundheilung
Langenbecks Arch. klin. Chir. 315, 173 (1966)

b LICK,R.F., BRÜCKNER,W., BECK,O.:
Histomorphologische Untersuchungen zur Heilung von geklebten Wunden im Tierexperiment
II. Spätergebnisse
Langenbecks Arch. klin. Chir. 315, 173 (1966)

LICK,R.F., SCHREINER,D., BRÜCKNER,W.:
Tierexperimentelle Untersuchungen zum Problem der Wundheilung nach Anwendung von Methyl-2-Cyanoacrylat
Langenbecks Arch. klin. Chir. 313, 699 (1965)

MARQUET,J.: Human middle-ear transplants
J. Laryngol. Otol. 85, 523-539 (1971)

OSTERWALD,L., SCHNIEDER, E.-A. :
Die Anwendung von Gewebeklebern in der Mikrochirurgie des Ohres
HNO 18, 115-116 (1970)

PFALZ,R.: Anwendung lyophilisierter Dura und Histoacryl bei Liquorfisteln im HNO-Bereich
Mels. Med. Mitt. 43/112, 99-102 (1966)

REYNOLDS,R.C., FASSET,D.W., ASTILL,B.D., CASARETT,L.J.:
Absorption of methyl$_2$-cyanoacrylate-2-^{14}C from full thickness skin incisions in the guinea pig and its fate in vivo
J. Surg. Res. 6, 132 (1966)

RUPP,H.: Tierexperimentelle Untersuchungen zur Verwendung von autologem Knorpeltransplantat mit Hilfe des Gewebeklebers Histoacryl im Mittelohr von Kaninchen
Dissertation HNO-Klinik Tübingen 1978

SAEGER,W., PLAGE,J., PFALZ,R.:
Über den Abbau von verschiedenen biologischen Wundklebern und lyophilisierter Dura im Tierversuch
Z. Laryng. Rhinol. 51, 118-125 (1972)

SATALOFF,J.: Repair of oosicular defects with ostamer
Arch. Otolaryng. (Chic.) 70, 415 (1959)

SCHNEIDER,B.:Histologische Untersuchungen nach Verwendung des Gewebeklebers Histoacryl zur Fixierung homologer Ambosstransplantate im Tierexperiment
Dissertation HNO-Klinik Tübingen 1978

SCHNIEDER,E.-A.: Experiences with tissue adhesives in middle-ear operations
Oto-Rhino-Laryng. 34, 227-239 (1972)

SIEDENTOP,K.H.: Reconstruction of ossicles by tissue glue (Histoacryl) in dogs
Laryngoscope 84, 1397-1403 (1974)

SURJAN,L., BODI,S.: Die Verwendung von Gewebeklebern bei Tympanoplastiken
HNO 19, 201 (1971)

TABB,H.G.: Ossicular repositioning with "bone glue" in tympanoplasty
Trans Pacif Coast Otoophthal Soc. 49, 51 (1968)

VESTERHAUGE,S., SORENSEN,H.:
The histological effect of an adhesive in the middle ear
Acta Otolaryng. 76, 431-437 (1973)

VISLONZIL,E.: Über die Verwendungsmöglichkeit von Klebern bei der Rekonstruktion der unterbrochenen Gehörknöchelchenkette
Kunststoffe in der Chirurgie, Symposium, Innsbruck, 191-192 (1969)

WATSON,D.R., MAGUDA,R.A.:
An experimental study for closure of tympanic perforations with fascia and adhesive
Sth. med. J. (Bgham.,Ala.) 58, 844-847 (1965)

WOODWARD,S.C., HERRMANN,J.B., CAMERON,J.L., BRANDES,G., PULASKI,E.J., LEONARD,F.:
Histotoxity of cyanoacrylate tissue adhesive in the rat
Ann. Surg. 162, 113 (1965)

WOODWARD,S.C., LEONARD,F.:
Histotoxity of cyanoacrylate tissue adhesives
Fed. Proc. 23, 495 (1964)

WOLFF,H.B.: Thermal properties of polymers in middle ear surgery
Acta Otorhinolaryngol. Belg. 28,608-612 (1974)

An dieser Stelle möchte ich Herrn Professor Dr. med. E. Steinbach für die Überlassung des Themas danken.
Besonders danken möchte ich auch Herrn Dr. med. H.Heumann für seine Unterstützung bei der technischen Durchführung der Arbeit.

Lebenslauf

Am 22. März 1952 wurde ich, Renate Grziwok, als Tochter des Lothar Grziwok und der Anita, geb. Hofer, in Reutlingen geboren. Nach der Grundschule von 1959-1963 besuchte ich das Isolde-Kurz-Gymnasium in Reutlingen, wo ich am 3.7.1971 das Abitur ablegte. Ab dem Wintersemester 1971/72 studierte ich an der Eberhard-Karls-Universität in Tübingen Medizin. Dort bestand ich im Sommersemester 1972 die naturwissenschaftliche Vorprüfung und im Wintersemester 1973/74 die ärztliche Vorprüfung. Anschließend setzte ich mein Studium nach der neuen Approbationsordnung für Ärzte fort und legte im Wintersemester 1974/75 den ersten Abschnitt, im Wintersemester 1976/77 den zweiten Abschnitt der ärztlichen Prüfung ab. Anschließend arbeitete ich als Internatsstudentin im praktischen Jahr am Paracelsus-Krankenhaus in Ruit. Mein Studium schloß ich am 21. April 1978 mit dem dritten Abschnitt der ärztlichen Prüfung ab.